

Penggunaan *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) Sebagai Profilaksis Demam Neutropenia pada Pasien Kanker yang Menerima Kemoterapi

Mutia Eka Nuriani, Nurhayati Adnan, Joue Abraham Trixie
Universitas Indonesia, Indonesia

* Email untuk Korespondensi: mutiaekanuriani@gmail.com, nprihart@gmail.com, joueabraham@gmail.com

ABSTRAK

Sitotoksik kemoterapi merupakan salah satu terapi sistemik kanker yang digunakan dalam tatalaksana pengobatan kanker. Salah satu efek samping yang paling banyak terjadi adalah demam neutropenia. International Febrile Neutropenia Guidelines merekomendasikan G-CSF sebagai profilaksis demam neutropenia untuk pasien yang menerima kemoterapi. Evaluasi penggunaan G-CSF sudah dilakukan di beberapa negara agar penggunaan G-CSF agar lebih optimum. Tujuan penelitian untuk menelaah artikel yang membahas tentang pengaruh G-CSF sebagai profilaksis demam neutropenia paska kemoterapi. Metode menggunakan tinjauan pustaka menggunakan Systematic Literature Review (SLR). Pemilihan artikel menggunakan metode PRISMA. Penelusuran artikel di Ebscohost, Oxford Journals, ProQuest, ScienceDirect, Scopus, Taylor&Francis Online tanggal 1 Januari 1992 – 31 Desember 2022 menggunakan kata kunci prophylaxis and G-CSF and chemotherapy and febrile neutropenia. Hasil menemukan 2982 artikel berhasil dikumpulkan dalam tinjauan literatur, setelah melalui proses pemilihan artikel maka didapat lima artikel yang memenuhi syarat dan masuk dalam Systematic Literature Review. Penelitian dilakukan di beberapa negara yaitu Italia, Perancis, Hongkong, Polandia dan Britania Raya. Analisa data menggunakan univariat dan atau multivariat. Outcome yang diamati yaitu kejadian demam neutropenia, kematian, Length of Stay (LOS), penggunaan antibiotik. Kesimpulan menunjukkan lima studi pada artikel menyebutkan bahwa G-CSF terbukti menurunkan insiden demam neutropenia, lama rawat, dan jumlah antibiotik yang dipakai untuk terapi demam neutropenia.

Kata kunci:

Profilaksis,
Granulocyte-Colony
Stimulating Factor (G-
CSF), kemoterapi,
demam neutropenia.

Keywords:

*Prophylaxis,
Granulocyte-Colony
Stimulating Factor (G-
CSF), chemotherapy,
febrile neutropenia.*

Cytotoxic chemotherapy is one of the systemic therapies of cancer used in the management of cancer treatment. One of the most common side effects is neutropenia fever. The International Febrile Neutropenia Guidelines recommend G-CSF as a prophylaxis for neutropenia fever for patients receiving chemotherapy. Evaluation of the use of G-CSF has been carried out in several countries so that the use of G-CSF is more optimal. The purpose of the study was to review articles that discussed the effect of G-CSF as a prophylaxis of neutropenia fever after chemotherapy. The method of using literature review uses Systematic Literature Review (SLR). The selection of articles uses the PRISMA method. An article search on Ebscohost, Oxford Journals, ProQuest, ScienceDirect, Scopus, Taylor&Francis Online from January 1, 1992 – December 31, 2022 used the keywords prophylaxis and G-CSF and chemotherapy and febrile neutropenia. The results of completing 2982 articles were successfully collected in the literature review, after going through the article selection process, five articles were obtained that met the requirements and were included in the Systematic Literature Review. The research was conducted in several countries, namely Italy, France, Hong Kong, Poland and the United Kingdom. Data analysis uses univariate and/or multivariate. The outcomes observed were the incidence of neutropenia fever, death, Length of Stay (LOS), and the use of antibiotics. The conclusion shows that the five studies in the article mentioned that G-CSF was proven to reduce the incidence of neutropenia fever, the length of treatment, and the amount of antibiotics used for neutropenia fever therapy.

Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyebab kematian utama di dunia saat ini yang menyebabkan sepuluh juta kematian setiap tahun. Di Indonesia pada tahun 2020 disebutkan sebanyak 396.914 kasus baru kanker dengan total kematian 234.511 kasus (Frick et al., 2023). Kanker payudara pada wanita merupakan jumlah kanker terbanyak di dunia dengan 2,2 juta kasus baru (11,7%) dan tingkat kematian 6,9% (Sung et al., 2021). Sedangkan di Indonesia sebanyak 68.858 (16,6%) pasien kanker payudara dari total seluruh kasus baru kanker dengan jumlah kematian sebanyak 22.000 jiwa (*Kanker Payudara Paling Banyak Di Indonesia, Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan – Sehat Negeriku*, n.d.).

Pengobatan kanker semakin berkembang dalam beberapa dekade terakhir. Salah satu terapi untuk kanker adalah terapi sistemik, terapi ini dapat dikategorikan menjadi beberapa golongan yaitu kemoterapi, *targeted therapy*, dan imunoterapi (Eltngi & Dipiro, 2023). Kemoterapi yang merupakan salah satu terapi antikanker yang banyak digunakan sampai saat ini, beberapa diantaranya dapat bersifat membunuh sel normal dan sel kanker di sumsum tulang (*myelosuppressive*) serta menghambat aktivitas sistem imun (*immunosuppressive*) sehingga menyebabkan neutropenia atau demam neutropenia (Cordes & Shord, 2020).

Demam neutropenia didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana suhu tubuh lebih dari 38,3 °C atau dua pengukuran berturut-turut lebih dari 38°C selama dua jam dengan jumlah neutrofil absolut kurang dari 500/ μ L atau kurang dari 1000/ μ L yang diperkirakan akan turun dibawah 500/ μ L dalam waktu dua hari (Klastersky et al., 2016). Demam neutropenia pada pasien kanker terjadi ketika pasien mengalami neutropenia dan kerusakan mukosa gastrointestinal akibat kemoterapi. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan translokasi bakteri dan invasi jaringan. Pada keadaan *immunocompromised* tersebut pasien dapat terkena infeksi (Eltngi & Dipiro, 2023).

Neutropenia atau demam neutropenia merupakan *adverse event* terbanyak yang dialami pasien kanker payudara stadium awal yang menjalani kemoterapi sehingga dapat mempengaruhi efisiensi pengobatan dan mengurangi ketahanan hidup secara keseluruhan (*overall survival*) (Snegovoy et al., 2022). Jumlah insiden demam neutropenia di Amerika Serikat sebanyak 7,8 kasus per1000 pasien dan di Eropa sebanyak 8 kasus per 1000 pasien (Klastersky et al., 2016). Berdasarkan data di RS Kanker Dharmais Jakarta pada tahun 1999, 2000 dan 2002 terdapat angka kematian yang disebabkan karena demam neutropenia pada pasien kanker yaitu sebesar 12,5%, 22,5%, dan 38,8% (Ranuhardy, 2018).

Berdasarkan penelitian uji klinis *Randomized Control Trial* yang telah ada *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) terbukti secara signifikan dapat mengurangi risiko demam neutropenia pada pasien yang menjalani kemoterapi. *International Febrile Neutropenia Guidelines* menganjurkan penggunaan G-CSF sebagai profilaksis demam neutropenia (Snegovoy et al., 2022). Evaluasi penggunaan G-CSF diluar uji klinis ingin ditinjau kembali. Olehkarena itu peneliti ingin melakukan tinjauan pustaka untuk bisa memahami fungsi dan pentingnya penggunaan G-CSF sebagai profilaksis demam neutropenia.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) sebagai profilaksis demam neutropenia pada pasien kanker yang menerima kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah pemberian G-CSF dapat mengurangi insiden demam neutropenia, mempercepat pemulihan jumlah neutrofil, serta meningkatkan toleransi pasien terhadap kemoterapi yang sering kali terbatas oleh risiko infeksi serius akibat neutropenia. Selain itu, penelitian ini juga akan menilai efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan G-CSF serta dampaknya terhadap kualitas hidup pasien kanker.

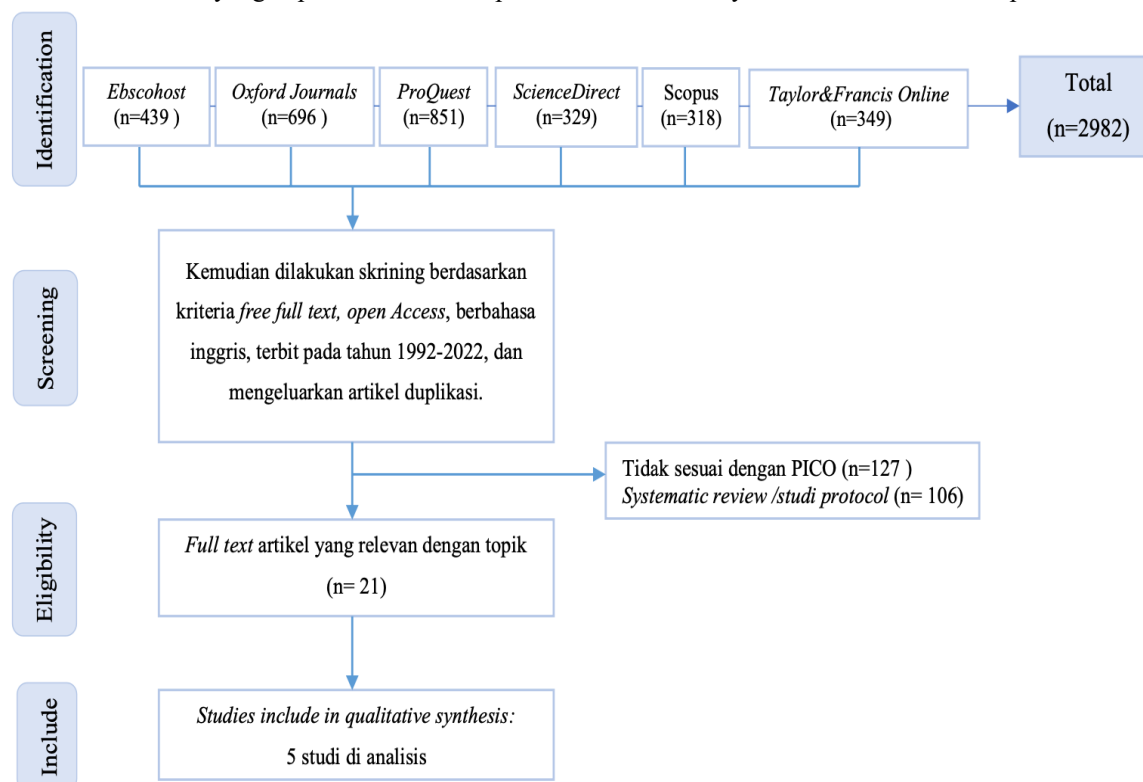
Manfaat dari penelitian ini mencakup beberapa aspek penting dalam perawatan pasien kanker. Pertama, hasil penelitian ini dapat memberikan bukti ilmiah yang kuat untuk mendukung penggunaan G-CSF sebagai tindakan pencegahan yang efektif terhadap demam neutropenia, yang merupakan salah satu komplikasi serius dalam terapi kanker. Kedua, dengan mengurangi kejadian demam neutropenia, penggunaan G-CSF dapat memungkinkan pasien untuk menerima dosis kemoterapi yang optimal tanpa perlu mengurangi atau menunda pengobatan, sehingga meningkatkan potensi keberhasilan terapi kanker. Ketiga, peningkatan pemahaman tentang profil keamanan dan efek samping G-CSF dapat membantu dokter dalam membuat keputusan yang lebih terinformasi terkait penggunaan profilaksis ini, sehingga pasien dapat memperoleh manfaat maksimal dengan risiko minimal. Secara keseluruhan, penelitian ini berpotensi memberikan kontribusi signifikan dalam meningkatkan hasil klinis dan kualitas hidup pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

METODE

Penelitian ini disusun menggunakan konsep tinjauan pustaka *Systematic Literatur Review* (SLR) dan proses *riview* menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Tim penulis pada artikel ini adalah Mutia Eka Nuriani sebagai penulis utama, Nurhayati Adnan sebagai *reviewer* dan penasihat, serta Jou Abraham Trixie sebagai *reviewer*. Penelusuran literatur secara komprehensif dilakukan berdasarkan sumber data daring melalui *Ebscohost*, *Oxford Journals*, *ProQuest*, *ScienceDirect*, *Scopus*, dan *Taylor&Francis Online* yang diterbitkan antara 1 Januari 1992–31 Desember 2022, berbahasa Inggris, menggunakan kata kunci *prophylaxis and G-CSF and chemotherapy and febrile neutropenia*. Tipe publikasi adalah semua artikel yang bisa diakses secara penuh dan tidak berbayar lewat *online data base* <https://remote-lib.ui.ac.id>. Duplikasi artikel dicek menggunakan *Mendeley Reference Manager*. Tipe studi yaitu retrospektif dan prospektif observasional, *randomized control trial* tidak dimasukkan dalam penelitian ini. Populasi studi adalah pasien kanker tumor padat atau keganasan hematologi pada dewasa usia diatas 18 tahun yang mendapat kemoterapi dan G-CSF.

Pengumpulan artikel dan analisis melalui beberapa tahapan yaitu (*PRISMA 2020 Flow Diagram* — *PRISMA Statement*, n.d.):

1. *Identifikasi*: artikel disaring berdasarkan kata kunci lalu ditinjau kelengkapan judul dan abstrak.
2. *Screening*: artikel ditinjau berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan.
3. *Eligibility*: artikel ditinjau berdasarkan kesesuaian PICO dan mengeluarkan artikel yang berupa *systematic review* atau *study protocol*.
4. *Include*: artikel yang dapat diakses secara penuh dan tidak berbayar maka masuk kedalam penelitian ini.



Gambar 1. *Flow chart* dalam proses review artikel

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Berdasarkan pencarian literatur diperoleh 2982 artikel. Setelah menyaring judul dan abstrak kemudian dilakukan skrining dan diperoleh 21 artikel yang dibaca penuh dan lima artikel yang masuk dalam penelitian ini. *Flow chart* bisa dilihat di Gambar 1. Penelitian dilakukan di beberapa negara yaitu Italia, Perancis, Hongkong, Polandia dan Britania Raya. Tiga artikel fokus pada pasien kanker payudara dan satu artikel membahas tumor padat sedangkan satu artikel lain membahas demam neutropenia pada pasien kanker tumor

Penggunaan Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Sebagai Profilaksis Demam Neutropenia pada Pasien Kanker yang Menerima Kemoterapi

padat maupun keganasan hematologik (Jurczak et al., 2015; Kwok et al., 2022; Mullard et al., 2014). Dua studi di Italia dan Perancis merupakan studi multisenter, prospektif, observasional studi dan dua studi di Hongkong dan Britania Raya merupakan studi kohort retrospektif, studi di Polandia satu-satunya yang menggunakan desain studi prospektif, observasional (Barni et al., 2014; Jurczak et al., 2015; Nahon et al., 2016).

Faktor risiko demam neutropenia dilaporkan pada kelima penelitian dengan menggunakan analisa univariat dan atau multivariat. Dari lima penelitian tersebut hanya satu penelitian dari Carol Kwok di Hongkong yang menggunakan analisa multivariat dengan menghitung *Relative Risk* (RR) dan menghitung 95%CI terjadinya demam neutropenia dengan profilaksis primer G-CSF setelah dikontrol dengan faktor usia (Kwok et al., 2022). Molekular *biomarker* menjadi salah satu karakteristik pasien dalam penelitian Carol Kwok dan A.P Mullard, dimana pasien dikategorikan berdasarkan pemeriksaan molekular *biomarker* pada kanker payudara yaitu *estrogen reseptor status* ER, PR, HER 2, triple negatif, dan Ki67 (Kwok et al., 2022; Mullard et al., 2014).

Insiden demam neutropenia menurun dengan adanya penggunaan G-CSF sebagai profilaksis pada kelima penelitian tersebut. Empat penelitian menunjukkan data penurunan insidensi dalam persen dan hanya penelitian Carol Kwok yang menyertakan *Relative Risk* (RR) dan 95% CI dimana insiden demam neutropenia turun dari 31,6% menjadi 14,5 % (RR 0,45; 95% CI 0,25-0,81). Jumlah kematian juga diamati dalam penelitian Barni. S, satu pasien meninggal karena demam neutropenia (Barni et al., 2014). Konsekuensi lain dari demam neutropenia adalah meningkatnya jumlah pasien yang dirawat, pada penelitian Wojciech Jurczak disebutkan jika 75% pasien yang mengalami demam neutropenia harus dirawat inap (Jurczak et al., 2015). Pada pasien yang dirawat dan menerima profilaksis G-CSF terjadi penurunan *Length of Stay* (LOS) dari 93 hari menjadi 16 hari (Mullard et al., 2014). Penggunaan antibiotik untuk terapi demam neutropenia juga menjadi hal yang diperhatikan peneliti. Seperti pada penelitian A. P. Mullard yang menyebutkan bahwa pada pasien yang menerima pofilaksis G-CSF penggunaan antibiotik menjadi berkurang dari 28 *course* menjadi 13 *course*. Tabel 1 menunjukkan rangkuman studi yang disertakan.

Tabel 1. Rangkuman studi

N o.	Penulis	Tahun	Negara	Disain studi	Tota l sampel	Karakteristik sampel	Outcome
1.	S. Barni et al	2013	Italia	Multisenter, prospektif observasional	518 pasien	Pasien tumor padat. Usia, jenis kelamin, tipe tumor, stadium kanker. Mayoritas pasien adalah wanita (64%), tipe tumor yang paling banyak adalah tumor payudara (36%), setengah dari sampel memiliki metastatic (55%).	Pola penggunaan G-CSF dipraktek klinik. Insiden demam neutropenia sebanyak 7% tanpa menggunakan G-CSF dan sebanyak 1% jika menggunakan profilaksis G-CSF. Akibat demam neutropenia sebanyak satu orang meninggal dan tiga pasien masuk rumah sakit.
2.	Sophie Nahon	2015	Prancis	Observasional, prospektif, longitudinal, multisenter.	184 pasien	Semua jenis kanker. Jenis kelamin, usia, BMI, waktu interval sejak didiagnosa, tipe tumor primer, riwayat terapi sebelumnya, rencana jumlah kemoterapi. Lebih dari setengah populasi adalah wanita dan 50,5% mengalami kanker payudara, hampir setengahnya berusia lebih dari 65 tahun.	Zarzio diberikan sebagai profilaksis demam neutropenia untuk pasien risiko tinggi (> 20%) dan sedang (10-20%). Sepuluh pasien mengalami neutropenia dan harus dirawat serta mendapat antibiotik. Tidak ada kasus demam neutropenia yang dilaporkan. Zarzio efisien mengurangi demam neutropenia dan efek samping dapat ditoleransi pasien.

3.	Carol CH Kwok	202 2	Hongkong	Kohort retrospektif	261 pasien	Pasien kanker payudara. Usia, berat badan, tinggi badan, BMI, status menopausal, status merokok, status minum alkohol, jumlah komorbid, faktor terjadinya tumor, molekular biomarker (Estrogen reseptor status: ER, PR, HER 2, triple negatif, Ki67) pada kanker payudara.	Pemberian profilaksis primer G-CSF menurunkan insiden demam neutropenia dari 31,6% menjadi 14,5 % (RR 0,45, 95% CI 0,25-0,81) setelah dikontrol dengan faktor usia. Neutropenia grade 3 atau 4 dari 57,9% menjadi 24,7% (RR 0,43, 95% CI 0,30-0,62), pasien dirawat karena demam neutropenia berkurang dari 31,6% menjadi 12,4% (p=0,025).
4.	Wojciech Jurczak	201 5	Polandia	Prospektif, observasional.	100 pasien	Pasien kanker payudara, ovarium, kanker paru-paru, <i>non-Hodgkin Lymphoma</i> dan <i>Hodgkin Lymphoma</i> . Usia, jenis kelamin, tipe tumor, stadium kanker, pengobatan intensif kanker dengan kemoterapi. Jenis kanker yang paling banyak adalah kanker payudara (43%) lalu <i>non-Hodgkin Lymphoma</i> (26%). 76% menderita stadium lanjut (stadium 3 dan 4).	Insiden demam neutropenia 4,4% terjadi pada pasien <i>Hodgkin Lymphoma</i> dan <i>Hodgkin Lymphoma</i> yang mendapat profilaksis G-CSF (pegfilgrastim). Angka ini relatif rendah. 75% pasien yang mengalami demam neutropenia harus dirawat. 50% demam neutropenia terjadi setelah siklus pertama kemoterapi.
5.	A. P. Mullard	201 3	Britania Raya	Kohort retrospektif	342 pasien	Pasien kanker payudara stadium awal. Usia, nodal status, estrogen reseptor status, HER2 status.	Insiden demam neutropenia pada pasien yang menerima profilaksis G-CSF turun dari 30% menjadi 21%, mengurangi lama rawat dari 93 hari menjadi 16 hari dan penggunaan antibiotik berkurang dari 28 menjadi 13.

Pembahasan

Penggunaan G-CSF sebagai profilaksis terbukti menurunkan insiden demam neutropenia dalam kelima penelitian tersebut. Empat penelitian menunjukkan penurunan insiden dalam bentuk persentase, sedangkan penelitian Carol Kwok menunjukkan penurunan insiden demam neutropenia dari 31,6% menjadi 14,5% dengan RR 0,45 dan CI 95% 0,25-0,81. Selain itu, jumlah kematian akibat demam neutropenia diamati dalam penelitian oleh S. Barni, dimana satu pasien meninggal. Demam neutropenia juga menyebabkan peningkatan jumlah pasien yang dirawat inap, dengan 75% pasien di penelitian Wojciech Jurczak harus dirawat inap. Pasien yang menerima profilaksis G-CSF mengalami penurunan lama rawat inap dari 93 hari menjadi 16 hari. Penggunaan antibiotik juga berkurang pada pasien yang menerima profilaksis G-CSF, seperti yang dilaporkan dalam penelitian A. P. Mullard.

Tinjauan ini memberikan gambaran mengenai pola pemberian G-CSF sebagai profilaksis demam neutropenia dan dampaknya terhadap kejadian demam neutropenia. Penelitian-penelitian tersebut sangat bervariasi dalam bidang disain studi, observasional prospektif dan retrospektif, *multicentre dan singlecentre*. Faktor risiko demam neutropenia pada pasien kanker sangat dipengaruhi oleh penggunaan obat sitotoksik kemoterapi, berdasarkan derajat risikonya dapat dikategorikan menjadi risiko rendah (< 10%), sedang (10-20%), dan tinggi (> 20%) (Klastersky et al., 2016). Pada tinjauan ini hanya dua penelitian yang mencantumkan regimen dan intensitas dosis kemoterapi sebagai faktor yang mempengaruhi terjadinya demam neutropenia. Hasil tersebut perlu ditinjau lebih lanjut untuk mengetahui secara detail regimen atau dosis seperti apa yang mempengaruhi terjadinya demam neutropenia.

Demam neutropenia yang tidak dapat dicegah atau diatasi dengan baik maka akan menimbulkan beberapa konsekuensi yaitu meningkatnya biaya perawatan, penurunan intensitas kemoterapi, resistensi

antibiotik, komplikasi yang berat hingga kematian (Klastersky et al., 2016). Selain dapat mempengaruhi hasil akhir dari kondisi pasien, neutropenia atau demam neutropenia dapat menjadi beban biaya yang signifikan pada sistem layanan kesehatan. Di Amerika pada tahun 2012 total biaya rawat inap untuk kasus neutropenia atau demam neutropenia berjumlah lebih dari dua milyar dolar Amerika untuk orang dewasa dan 880 juta dolar Amerika untuk anak-anak. Jumlah ini cukup besar karena memakan hampir 10% dari total biaya pasien kanker di Amerika (Aapro et al., 2017). Analisa mengenai biaya ini dapat dilakukan lebih mendalam dalam sebuah penelitian lain.

Demam neutropenia berkepanjangan dapat menyebabkan infeksi lanjutan (40-50%) dan bakteremia (10-30%) yang memerlukan antibiotik untuk mencegah perburukan kondisi dan atau menjadi sepsis (Nanayakkara et al., 2021). Pasien kanker yang rentan terhadap infeksi banyak menggunakan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu lama sehingga meningkatkan potensi resistensi antibiotik (Caggiano et al., 2005). Efek dari resisten antibiotik ini adalah jumlah bakteremia yang meningkat dari 9,7% menjadi 25%, infeksi metastatik meningkat dari 4% menjadi 8%, dan tingkat kematian meningkat dari 11 % menjadi 23% (Nanayakkara et al., 2021). Pada penelitian A.P Mullard disebutkan jika penggunaan antibiotik menjadi berkurang pada pasien yang menerima profilaksis G-CSF, hal ini mendukung teori bahwa demam neutropenia yang dapat ditangani dengan baik akan mengurangi potensi resistensi antibiotik.

Pada pasien yang dirawat karena neutropenia atau demam neutropenia memiliki angka kematian antara 2,6 sampai 7% pada pasien dengan tumor padat dan 7,4% pada pasien dengan tumor hematologis disebutkan juga pada penelitian Caggiano jika kematian akibat demam neutropenia pada pasien yang dirawat adalah 6,8%, 1 diantara 14 orang yang dirawat karena demam neutropenia meninggal (Boccia et al., 2022; Caggiano et al., 2005; Weycker et al., 2014). Pada studi literatur ini hanya mendapatkan satu studi yang membahas mengenai kematian, padahal kematian merupakan salah satu *outcome* penting yang dapat dikaji lebih banyak.

KESIMPULAN

Penelitian ini mengkaji lima artikel yang membahas penggunaan G-CSF sebagai profilaksis untuk demam neutropenia pada pasien kanker. Studi-studi ini dilakukan di Italia, Prancis, Hongkong, Polandia, dan Britania Raya, dengan desain studi yang beragam seperti prospektif observasional dan kohort retrospektif. Hasil menunjukkan bahwa penggunaan G-CSF secara konsisten menurunkan insiden demam neutropenia. Misalnya, penelitian di Hongkong oleh Carol Kwok menunjukkan penurunan insiden demam neutropenia dari 31,6% menjadi 14,5% dengan RR 0,45 (95% CI 0,25-0,81). Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan penurunan lama rawat inap dan penggunaan antibiotik. Studi-studi ini mengindikasikan bahwa profilaksis G-CSF efektif dalam mengurangi insiden dan konsekuensi demam neutropenia, yang mencakup peningkatan biaya perawatan, penurunan intensitas kemoterapi, resistensi antibiotik, komplikasi berat, dan kematian. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami secara detail regimen kemoterapi yang mempengaruhi terjadinya demam neutropenia dan untuk analisis biaya perawatan yang lebih mendalam. Hanya satu studi yang membahas kematian akibat demam neutropenia, menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut mengenai outcome penting ini.

REFERENSI

- Aapro, M., Boccia, R., Leonard, R., Camps, C., Campone, M., Choquet, S., Danova, M., Glaspy, J., Hus, I., Link, H., Sliwa, T., Tesch, H., & Valero, V. (2017). Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. In *Supportive Care in Cancer* (Vol. 25, Issue 11, pp. 3295–3304). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3842-1>
- Barni, S., Lorusso, V., Giordano, M., Sogno, G., Gamucci, T., Santoro, A., Passalacqua, R., Iaffaioli, V., Zilembo, N., Mencoboni, M., Roselli, M., Pappagallo, G., & Pronzato, P. (2014). A prospective observational study to evaluate G-CSF usage in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy in Italian clinical oncology practice. *Medical Oncology*, 31(1). <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0797-z>
- Boccia, R., Glaspy, J., Crawford, J., & Aapro, M. (2022). Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *The Oncologist*, 27(8), 625. <https://doi.org/10.1093/ONCOLO/OYAC074>

- Caggiano, V., Weiss, R. V., Rickert, T. S., & Linde-Zwirble, W. T. (2005). Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*, *103*(9), 1916–1924. <https://doi.org/10.1002/CNCR.20983>
- Cordes, L. M., & Shord, S. S. (2020). *Chapter 144: Cancer Treatment and Chemotherapy*.
- Eltngi, V. L., & Dipiro, C. (2023). *Pharmacotherapy Handbook*.
- Frick, C., Rungay, H., Vignat, J., Ginsburg, O., Nolte, E., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2023). Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study. *The Lancet Global Health*, *11*(11), e1700–e1712. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00406-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00406-0)
- Jurczak, W., Kalinka-Warzocha, E., Chmielowska, E., Duchnowska, R., Wojciechowska-Lampka, E., & Wieruszewska, K. (2015). Multicentre, prospective observational study of pegfilgrastim primary prophylaxis in patients at high risk of febrile neutropenia in Poland: PROFIL study. *Wspolczesna Onkologia*, *19*(3), 214–219. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.52657>
- Kanker Payudara Paling Banyak di Indonesia, Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan – Sehat Negeriku*. (n.d.). Retrieved March 18, 2024, from <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20220202/1639254/kanker-payudara-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan/>
- Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., Herrstedt, J., & on behalf of the ESMO Guidelines Committee. (2016). Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, *27*, v111–v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
- Kwok, C. C. H., Wong, W. H., Chan, L. L., Wong, S. P. Y., Wang, F., Wong, M. C. S., & Tse, S. L. A. (2022). Effects of primary granulocyte-colony stimulating factor prophylaxis on neutropenic toxicity and chemotherapy dose delivery in Chinese patients with breast cancer who received adjuvant docetaxel plus cyclophosphamide chemotherapy: a retrospective cohort study. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*, *28*(6), 438–446. <https://doi.org/10.12809/hkmj219439>
- Mullard, A. P., Misra, V., Sumra, P., Ali, Z., O'Reilly, S. M., & Ali, Z. (2014). Reducing febrile neutropenia rates in early breast cancer. Experience of two UK cancer centres. *Supportive Care in Cancer*, *22*(8), 2033–2037. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2141-3>
- Nahon, S., Rastkhah, M., Ben Abdelghani, M., Soumoudronga, R. F., Gasnereau, I., & Labourey, J. L. (2016). Zanzio®, biosimilar of filgrastim, in prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in routine practice: a French prospective multicentric study. *Supportive Care in Cancer*, *24*(5), 1991–1998. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2986-0>
- Nanayakkara, A. K., Boucher, H. W., Fowler, V. G., Jezek, A., Outtersson, K., David, ;, Greenberg, E., & Greenberg, D. E. (2021). CA: A Cancer Journal for Clinicians Antibiotic Resistance in the Patient With Cancer: Escalating Challenges and Paths Forward. *CA CANCER J CLIN*, *71*, 488–504. <https://doi.org/10.3322/caac.21697>
- PRISMA 2020 flow diagram — PRISMA statement*. (n.d.). Retrieved May 27, 2024, from <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
- Ranuhardy, D. (2018). *Effect of Febrile Neutropenia Guideline's Implementation on Death Rate in Dharmais Cancer Center Hospital*.
- Snegovoy, A., Dergunov, A., Tatyankov, A., Yakuba, D., Elkova, V., Shalina, A., Komoza, Y., Dmitrochenko, M., Soroka, S., Shegurova, M., Chapko, Y., Dmitriev, V., Timin, V., Rossokha, E., Gronskaya, Y., & Kononenko, I. (2022). *e18788 Publication Only Defendor: Real-world evidence of primary prolonged G-CSF prophylaxis by empegfilgrastim for relative dose intensity compliance in patients with solid tumors-The primary analysis*.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Weycker, D., Barron, R., Kartashov, A., Legg, J., & Lyman, G. H. (2014). Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, *20*(3), 190–198. <https://doi.org/10.1177/1078155213492450>